

PRESSEMITTEILUNG

Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund

Pressemitteilung
12. Juli 2017

Enzymaktivität beeinflusst den Verlauf von Eierstockkrebs

Tumorzellen verfügen über einen anderen Stoffwechsel als gesunde Zellen. So können Krebszellen schnell wachsen und sich im Körper ausbreiten. Die Ursachen für solche krankhaften Veränderungen des Zellstoffwechsels untersuchen Toxikologen am Leibniz-Institut für Arbeitsforschung seit Jahren. Im Fall von Eierstockkrebs ist es ihnen nun gelungen, Enzyme zu identifizieren, welche die Wanderung der Zellen fördern und die Überlebensrate der Patientinnen verkürzen. Die Studie ist in der renommierten US-Fachzeitschrift „Cancer Research“ veröffentlicht worden.

Ein charakteristisches Merkmal von Tumorzellen sind metabolische Veränderungen, die Ausmaß und Verlauf der Krebserkrankung bestimmen. Enzyme spielen dabei eine wesentliche Rolle, indem sie Reaktionen beschleunigen und lenken. Bei der Suche nach effektiveren Krebstherapien bietet das Wissen über die für bestimmte Stoffwechselprozesse verantwortlichen Proteine somit einen zentralen Ansatzpunkt.

Als Schlüsselprotein im Cholinstoffwechsel konnten Experten des Leibniz-Instituts für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo) vor einigen Jahren erstmalig das Enzym EDI3 identifizieren. Neben dem Glukose- und Glutaminmetabolismus interessieren sich Krebsforscher zunehmend auch für den Cholinmetabolismus, da in besonders aggressiven Tumortypen bestimmte Metaboliten des Cholinstoffwechsels erhöht auftreten. Die IfADo-Forscherinnen und Forscher konnten zeigen, dass EDI3 in Krebszellen deutlich aktiver ist und mit der Wanderung und Anheftung von Zellen zusammenhängt – Schlüsselprozesse beim Streuen von Tumorzellen, die mit einer schlechteren Prognose für die Betroffenen einhergehen.

Welche Mechanismen genau den Einfluss von EDI3 auf diese Prozesse bestimmen, haben IfADo-Toxikologen nun zusammen mit Forschenden verschiedener Disziplinen aus Dortmund, Heidelberg, London und Southampton untersucht. Die aktuelle Studie wurde mit Mitteln des Bundesministerium für Bildung und Forschung und der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.

Enzym regt Zellmigration und Tumorwachstum an

EDI3 spaltet Glycerophosphocholin in Cholin und Glycerol-3-phosphat (G3P). Beide Produkte sind Vorstufen für zentrale Stoffwechselprodukte: Cholin wird durch Enzyme u.a. zu dem am stärksten vertretenen Phospholipid der Zellmembran verstoffwechselt, G3P zu Signallipiden. Welcher der beiden Stoffwechselwege Einfluss auf die Krebserkrankung nimmt und auf welche Art, haben die Wissenschaftler in Zellkulturen analysiert. Dabei lag der Fokus auf den beteiligten

Enzymen Cholin Kinase (CHKA) und Glycerin-3-Phosphat-Acyltransferase 1 (GPAM). Einen Zusammenhang von CHKA und der Wanderung der untersuchten Zelllinien konnten die Forschenden in dieser Studie ausschließen, wohingegen beim Enzym GPAM ein Einfluss auf die Zellmigration nachgewiesen wurde. War die Konzentration von GPAM hoch, beschleunigte sich die Zellwanderung. Wurde die Enzymkonzentration verringert, verlangsamte sich die Wanderung.

Die aktuellen Untersuchungen zeigen auch erstmals einen Zusammenhang zwischen der GPAM-Aktivität und der Überlebensrate von Betroffenen. Das Forscherteam hat dazu öffentlich verfügbare Daten von mehr als 3.000 Patientinnen und Patienten verschiedener Krebsarten ausgewertet. Nur im Fall von Eierstockkrebs erwies sich eine hohe GPAM-Expression als negativ für die Überlebensprognose der Betroffenen. „Das ist die erste Studie, die dem Enzym GPAM eine schlechte Prognose bei Krebserkrankungen zuordnet“, sagt IfADo-Studienautorin Dr. Bettina Büttner. „Unsere Experimente weisen darauf hin, dass GPAM durch das Stoffwechselprodukt LPA die Krebszellen im Wachstum und bei der Wanderung unterstützt.“ Dies wollen die Wissenschaftler am IfADo weiter analysieren. „Ein *In-vivo*-Nachweis des Einflusses auf Eierstockkrebs steht noch aus“, so Dr. Büttner.

Hintergrund Enzyme:

Die Abkürzung der Glycerophosphodiesterase EDI3 steht für *Endometrial carcinoma differential 3*. Das Enzym spaltet Glycerophosphocholin (GPC) zu Cholin und Glycerol-3-phosphat (G3P). Beide Stoffe stellen zentrale Zwischenprodukte für verschiedene überlebenswichtige Stoffwechselwege dar, beispielsweise beeinflussen sie den Cholin-, Fett- oder Zuckermetabolismus. 2012 konnten Forschende des IfADo zusammen mit einem internationalen Forscherteam EDI3 erstmals charakterisieren – als einen Biomarker für die Metastasierung bei Krebserkrankungen der Gebärmutter Schleimhaut und als Schlüsselenzym im Cholin- und Lipidmetabolismus, das die Zellwanderung beeinflusst. In der aktuellen Studie wurden die Enzyme CHKA (Cholin Kinase) und GPAM (G3P Acyltransferase 1) untersucht. Während CHKA Cholin katalysiert, ist G3P das Substrat von GPAM, das zu LPA (Lysophosphatidsäure) weiter verstoffwechselt wird.

Hintergrund Eierstockkrebs:

Eierstockkrebs ist die zweithäufigste bösartige Erkrankung der weiblichen Geschlechtsorgane. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren. Häufig wird der aggressive Tumor erst spät entdeckt, da er lange symptomlos bleibt. Die Heilungschancen sind dann sehr gering.

Publikation:

Marchan, R., Büttner, B., Lambert, J., Edlund, K., Glaeser, I., Blaszkewicz, M., et al. (2017): Glycerol-3-phosphate acyltransferase 1 promotes tumor cell migration and poor survival in ovarian cancer. *Cancer Research*. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-16-2065](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2065)



LEIBNIZ-INSTITUT
FÜR ARBEITSFORSCHUNG
AN DER TU DORTMUND



Ansprechpartnerin:

Dr. Bettina Büttner

PostDoc Nachwuchsgruppe „Zelluläre Toxikologie“

Telefon: + 49 231 1084-352

E-Mail: buettner@ifado.de

Das IfADo - Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund erforscht die Potenziale und Risiken moderner Arbeit auf lebens- und verhaltenswissenschaftlicher Grundlage. Aus den Ergebnissen werden Prinzipien der leistungs- und gesundheitsförderlichen Gestaltung der Arbeitswelt abgeleitet. Das IfADo hat mehr als 200 Mitarbeiter/innen aus naturwissenschaftlichen und technischen Disziplinen. Das Institut ist Mitglied der Leibniz-Gemeinschaft, die 91 selbstständige Einrichtungen umfasst. Die Leibniz-Institute beschäftigen rund 18.600 Personen, darunter 9.500 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Der Gesamtetat der Institute liegt bei 1,7 Milliarden Euro.